[1]丁酸对乳腺组织基因表达的调控作用及其机制

邢媛媛 李大彪* 塔 娜 李红磊

（内蒙古农业大学动物科学学院，呼和浩特 010018）

摘 要：丁酸是重要的短链脂肪酸，可作为信号分子结合其受体在机体发挥一些重要的生理作用，如调节乳腺、肝脏及脂肪组织的脂质代谢。丁酸的作用机制是多方面的，其中许多机制与其参与基因表达的调控作用有关。丁酸不仅调节某一个基因的表达，还参与信号通路及基因网络的调节。本文综述了丁酸作为重要的乳成分合成前体物、组蛋白去乙酰酶（DHAC）抑制剂、G 蛋白偶联受体的配体在对乳腺组织基因表达的调控作用及其相关机制。

关键词：丁酸；乳脂合成前体物；组蛋白去乙酰酶抑制剂；G 蛋白偶联受体的配体；机制

中图分类号：S811.2　　　　文献标识码：　　　　文章编号：

丁酸是由消化道微生物发酵饲粮纤维产生的一种重要的短链脂肪酸（SCFA），可作为信号分子与其受体结合后在机体发挥一些生理功能，从而调节乳腺、肝脏和脂肪组织的脂质代谢。丁酸作为乳脂合成前体物多用于灌注试验研究其对乳脂合成的影响。关于丁酸对乳脂合成的研究前人已经取得了一定的成果。Storry等[1]研究指出，给奶牛静脉灌注β-羟丁酸可以显著增加乳脂中豆寇酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸的合成；与对照组相比，灌注β-羟丁酸组降低了乳脂产量。Maxin等[2]研究发现，给奶牛瘤胃灌注β-羟丁酸可以增加乳脂含量和乳脂产量。Jenkins等[3]研究表明，奶牛额外饲喂脂肪酸能够提高乳产量和乳脂率，但同时伴随着乳蛋白率的下降。此外，丁酸能够为胃肠道上皮细胞代谢提供能源物质，维持肠黏膜结构的完整性[4-5]，改善动物胃肠道形态和机能，促进黏膜免疫相关细胞的增殖[6]，提高机体免疫力及抗病能力。研究表明，在断奶犊牛饲粮中添加0.3%、1.0%和3.0%丁酸钠均能提高犊牛断奶前后的体重和平均日增重[7-8]，促进了断奶犊牛的生长和发育。Guilloteau等[9]在饲粮中添加3 g/kg丁酸钠提高了犊牛的生长速度和体增重。体外研究表明，对于奶牛乳腺上皮细胞（bovine mammary epithelial cells，BMECs）利用营养物质合成乳脂和乳蛋白的过程，丁酸的调控作用不论是在基因转录阶段还是蛋白质翻译阶段都是非常重要的。Yonezawa等[10]研究指出，丁酸可促进奶牛乳腺上皮细胞内甘油三酯的积累，但未能形成脂滴。通过向奶牛乳腺上皮细胞培养基中添加短链脂肪酸（乙酸盐和丁酸盐），检测乳腺上皮细胞溶质中甘油三酯累积效应的研究发现，短链脂肪酸以浓度依赖的方式刺激甘油三酯的累积，并增加脂滴形成和分化抗原决定簇（*CD*36）、脂蛋白酯酶(*LPL*)等转运基因的mRNA的表达[11]。在作用机制方面，人们发现丁酸可作为一种基因表达的调控物直接调控

收稿日期：2016-05-01

基金项目：国家自然科学基金（31360559）；内蒙古自治区高等学校“青年科技英才支持计划”（NJYT-14-B05）

作者简介：邢媛媛（1991-），女，内蒙古丰镇人，硕士研究生，从事反刍动物营养生理及瘤胃微生态研究。E-mail： xingyuanyuan2014@ 163.com

*通信作者：李大彪，副教授，硕士生导师，E-mail： dkyldb@ imau.edu.cn

一些编码代谢关键酶的基因表达。综合前人研究表明，丁酸上调了脂肪酸从头合成基因的表达[12-15]，调节了乳脂合成相关基因重要的转录调控因子、核受体固醇调节元件结合蛋白1（*SREBP*1）和过氧化物酶体增殖物激活受体γ(*PPARG*)的表达[13,15-16]。本文主要阐述丁酸作为重要的乳脂合成前体物、组蛋白去乙酰酶(DHAC)抑制剂、G蛋白偶联受体的配体在奶牛乳腺组织中的主要作用及其相关机制的研究进展，为进一步研究丁酸对乳腺内乳成分合成的调控机理提供参考。

1 丁酸作为反刍动物乳腺组织乳脂合成的前体物

乳成分前体物（milk component precursor，MCP）的形成与利用是调控牛奶营养品质的关键，其含量和组成直接影响乳腺内乳脂和乳蛋白等乳成分的合成，进而影响乳品质[17]。Mc Carthy等[18]向牛乳腺组织匀浆培养基中添加放射性同位素标记的β-羟丁酸，分析乳腺组织匀浆中的脂肪酸发现，β-羟丁酸作为乳脂合成前体物用于脂肪酸的合成。乳脂的主要成分是甘油三酯，甘油三酯中含有人体必需的脂肪酸和磷酸，具有很高的营养价值。组成甘油三酯的脂肪酸来源是不同的，50%的C16:0及所有长链脂肪酸均来自血液，而中短链脂肪酸和50%的C16:0脂肪酸由乙酸盐和β-羟丁酸盐在乳腺上皮细胞中从头合成。乙酸盐和β-羟丁酸都来源于瘤胃发酵产生的挥发性脂肪酸乙酸和丁酸。乙酸盐含有2个碳原子，而β-羟丁酸盐则含有4个碳原子，中短链脂肪酸是由逐步增加乙酸分子而合成，每次以2个碳原子增加其链长。β-羟丁酸是将四碳分成二碳单位作为乙酸来利用。利用β-羟丁酸的另一途径是使其在乳腺细胞内转变为原来的挥发性脂肪酸——丁酸，然后每次增加2个碳原子，逐渐连接成不同长度的脂肪酸[18]。

外源补充丁酸影响乳脂合成的可能机理尚不完全清楚，综合前人的研究报道可能有以下2个方面：一是丁酸的补充增加了乳脂合成前体物的供应，从而促进了乳脂的合成；研究表明[19]，血液中乳脂前体物浓度和组成的改变不仅可以直接影响乳脂的合成，而且这些乳脂前体物也可反馈调节肝脏和脂肪组织的脂质代谢以适应乳脂合成。β-羟丁酸和非必需脂肪酸可作为信号分子结合其受体在机体行使一些生理功能，调节乳腺的脂质代谢[20]。二是由于补充丁酸上调了脂肪酸合成相关基因的表达，从而促进了乳脂的合成。乳腺泌乳过程中重要功能基因的表达变化是调节乳腺生长、发育、分化以及乳汁合成、分泌、转运等重要生理过程的基础。丁酸作为反刍动物乳脂合成的前体物，能够通过调节乳脂从头合成基因的表达来调控乳脂的合成，增强乳腺上皮细胞的泌乳能力。乙酰辅酶A羧化酶(ACC)是脂肪酸合成的限速酶，脂肪酸合成酶(FASN)是一种多功能复合酶，参与脂肪酸从头合成的整个过程[12]。孔庆洋等[13]研究表明，不同浓度的丁酸钠（0～1.25 mmol/L）可显著增加奶牛乳腺上皮细胞内甘油三酯的合成，同时上调了*FASN*和*ACC*的基因表达。齐利枝[14]研究指出，体外培养的奶牛乳腺上皮细胞中β-羟丁酸的浓度为2.32 mmol/L时，对乳脂和乳蛋白合成的促进效果较好，而且当乙酸和β-羟丁酸的配比为2:1时，对乳腺上皮细胞内甘油三酯的

合成及乳脂合成相关基因*FASN*、*ACC*、脂肪酸结合蛋白3(*FABP*3)、*LPL*、硬脂酰辅酶A去饱和酶(*SCD*)和*PPARG*的mRNA表达量的促进效果较好。

丁酸不仅调节乳脂合成相关基因的表达，同时还能通过调节乳脂合成相关转录调控因子的基因表达来调控乳脂合成。脂肪酸是过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）的内源配体，可有效地激活PPARG[13]。PPARG是由配体激活核激素受体超家族成员，是调节乳脂合成相关基因重要的转录调控因子。Kadegowda等[21]研究PPARG对牛永生乳腺上皮细胞（MAC-T细胞）的影响，结果表明，PPARG能够上调整个脂质代谢过程相关基因的表达，包括脂肪酸从头合成基因（*ACC*、*FASN*等）、甘油三酯合成基因（*SCD*等）和脂肪酸的转运基因（*CD*36）等。许多研究表明丁酸钠可通过抑制固醇调节元件结合蛋白（*SREBPs*）的细胞核内丰度进而抑制脂肪合成基因的表达[16]。SREBP1是控制脂肪酸合成、脱饱和延长，以及甘油三酯合成的早期步骤的关键性转录因子。塔娜[16]研究表明，β-羟丁酸浓度在0.8 mmol/L时显著促进*PPARG*的基因表达量，并且二酰甘油酰基转移酶(*DGAT*)、*ACC*、*FASN*的基因表达量与*PPARG*表达量变化趋势一致。

此外，丁酸还可以调节乳蛋白合成相关基因的表达来调控乳蛋白合成。综合前人的研究报道，丁酸影响乳蛋白合成的可能与其对瘦素(leptin)转录水平的调节作用有关[22]。丁酸对瘦素转录水平的调节可能通过 2 个方面来完成，一是通过短链脂肪酸特有的 G 蛋白偶联受体，二是通过丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）信号途径。瘦素是一种脂肪组织分泌的蛋白质激素，可促进奶牛乳腺中脂肪酸的合成，以及上调 α-酪蛋白和 β-乳球蛋白的基因表达量[23]。王新朋等[22]研究表明，2.32～9.28 mmol/L 的 β-羟丁酸上调了 αs1 酪蛋白（*CSN*1*S*1）基因的表达，对乳蛋白的合成可能有促进作用。CSN1S1 是乳蛋白中比例最高的蛋白质，其基因表达量和蛋白质的合成密切相关。Yonezawa 等[24]在BMECs 培养液中添加 10 mmol/L 乙酸或丁酸，显著下调了瘦素基因表达量。Soliman 等[25]利用牛脂肪细胞为材料进行的体外研究结果表明，添加 0.1 或 0.5 mmol/L 的乙酸、丙酸和丁酸均上调了瘦素基因表达量。

2 丁酸作为组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂参与乳腺组织基因表达调控

丁酸通过抑制组蛋白去乙酰化作用使组蛋白高度乙酰化，乙酰化的组蛋白与DNA的结合松散，这种松散的结构促进了转录因子和协同转录因子与DNA分子的接触，从而调节基因的表达[26]。研究表明，毫克剂量的丁酸会导致体外培养的各种脊椎动物细胞系中乙酰化组蛋白的积累并诱导染色体蛋白质中非组蛋白的合成[27]。在乳腺组织中，丁酸作为HDAC抑制剂对基因表达发挥着重要的作用。Tsubaki等[28]研究丁酸对正常的乳腺上皮细胞和乳腺癌细胞胰岛素样生长因子结合蛋白(*IGFBP*)-3、*IGFBP-rp*2基因表达的影响，结果表明，丁酸通过上调乳腺癌细胞*IGFBP*-3、*IGFBP-rp*2 mRNA及其蛋白质表达抑制乳腺癌细胞的增殖；正常乳腺上皮细胞由于*IGFBP-rp*2 mRNA及其蛋白质表达的增加，增殖也受到影响。

研究表明，组蛋白乙酰化与基因活化有关，而去乙酰化与基因沉默有关[29]。组蛋白乙酰基转移酶将乙酰辅酶A乙酰基部分转移到核心组蛋白氨基末端特定赖氨酸残基的ε-氨基基团上，氨基上的正电荷被消除，DNA分子本身所带的负电荷有利于DNA构象的展开，核小体的结构松弛促进了转录因子和协同转录因子与DNA分子的接触，因此组蛋白乙酰化可以激活特定基因的转录过程。组蛋白去乙酰化酶则移去组蛋白赖氨酸残基上的乙酰基，恢复组蛋白的正电性，带正电荷的赖氨酸残基与DNA分子的电性相反，增加了DNA与组蛋白之间的吸引力，使启动子不易接近转录调控元件，从而抑制转录[30]。所有的组蛋白抑制剂都有一些共同的结构特征，即含有一个表面识别部位、一个占据组蛋白去酶活性部位通道的连接部位以及一个连接锌的基团（金属结合区）[31]。脂肪酸类抑制剂的金属结合区是其羧酸基团[32]。丁酸可作为HADC抑制剂通过调节组蛋白N-端的赖氨酸残基的去乙酰化，抑制HDAC活性，阻止组蛋白的过度低乙酰化，就可以诱导组蛋白的适度乙酰化状态，将高度有序的染色体打开呈松弛状态，促进转录因子与DNA结合，从而激活乳脂肪乳蛋白合成基因的转录。组蛋白乙酰化与去乙酰化参与基因表达调控的确切机制至今仍不清楚。过去研究认为组蛋白乙酰化与去乙酰化主要通过以下3种方式影响基因的表达：一是组蛋白乙酰化与去乙酰化改变核小体（真核生物中染色质的基本单位）周围环境，加强或削弱基因表达相关蛋白质与DNA的相互作用；二是组蛋白乙酰化与去乙酰化参与染色质构型改变，进而影响蛋白质与蛋白质、蛋白质与DNA的相互作用；三是组蛋白乙酰化与去乙酰化作为特殊信号，被其他蛋白质因子识别并影响它们的活动，从而实现对基因表达的调控[33]。

丁酸不仅能诱导组蛋白H4乙酰化，还可以增加RNA聚合酶的合成能力，从而调节可变剪切过程[34]。HDAC的活动会影响剪切位点的选择，丁酸作为HDAC的抑制剂能够调节可变剪切位点从而调控基因表达。前体RNA的剪切过程对于真核生物的基因表达至关重要，是细胞分化、发育过程中不可或缺的生物学行为之一。Hnilicová等[35]在对HeLa细胞系可变剪切的研究中发现，丁酸能够调节可变剪切，而HDAC的活动会影响剪切位点的选择。Faddy等[36]研究表明，向人乳腺癌细胞MCF-7中添加丁酸处理4 h后，会促进*PPARG*受体基因的表达。雌激素可调节*PPARG*基因的表达，而DHAC抑制剂能够调节雌激素受体的表达。在体外培养的卵巢癌细胞中，丁酸能够显著地促进原癌基因 mRNA的退化、抑制剪切来减少原癌基因的表达。

丁酸作为 HDAC 抑制剂参与调控基因表达是通过多途径来实现的，丁酸不仅调节与增殖分化相关基因的表达，而且还能调节与免疫相关基因的表达。丁酸的添加在对奶牛乳腺上皮细胞没有毒害的前提下，能够减少奶牛乳腺上皮细胞中金黄色葡萄球菌的数量，并且上调抗菌肽、β-防卫素、诱导型一氧化氮合酶基因的表达[37]。同时可以检测到丁酸和金黄色葡萄球菌感染都会增加奶牛乳腺上皮细胞组蛋白 H3 的乙酰化。这些结果表明丁酸能够有效地调节乳腺组织中免疫基因的表达，增强机体抗感染的能力。丁酸还可以阻止弯曲杆

菌入侵体外培养的肠细胞，弯曲杆菌的入侵和迁移会导致肠炎的发生[38]。丁酸不仅调节某一个基因的表达，还参与信号通路及基因网络的调节。利用微列阵数据进行分析得出丁酸干扰以下 4 个经典的信号通路：G2/M DNA 损伤检验点、嘧啶的新陈代谢、G1/S 调控点的管理和嘌呤的新陈代谢，进而影响细胞内的新陈代谢过程[39]。丁酸能够抑制由二甲苯并蒽诱导的乳腺肿瘤的扩大作用[30]。丁酸还能可以通过作为组蛋白去乙酰酶抑制剂来调控染色质的构架、抑制肿瘤基因、致癌基因和炎症基因的表达，在治疗癌症、炎症类疾病方面发挥着重要作用。

3　丁酸作为 G 蛋白偶联受体的配体

丁酸通过改变组蛋白乙酰化状态来调控基因表达，并参与调控细胞增殖与分化、细胞凋亡和细胞周期阻滞等生物学功能。同时，丁酸又是 G 蛋白偶联受体的激活剂。短链脂肪酸在乳腺上皮细胞中通过 G 蛋白偶联受体发挥重要的作用。G 蛋白偶联受体 41（GPR41）和 G 蛋白偶联受体 43（GPR43）是 G 蛋白偶联受体中 G 蛋白偶联受体 40（GPR40）家族的成员，GPR41 和 GPR43 一直被归为孤儿受体，直到 2003 年 Brown 等[20]发现丁酸可作为 GPR41 和 GPR43 的配体。G 蛋白偶联受体通过调节环磷酸腺苷（cAMP）的水平来调控细胞内的多种生化反应。GPR41 和 GPR43 是 G 蛋白偶联受体超家族的成员，而 GPR41 主要在脂肪组织中表达[20]。Yonezawa 等[40]研究指出，经过短链脂肪酸处理的奶牛乳腺上皮细胞在短时间内细胞内钙离子急剧增加，并且引发细胞分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)活化，增加细胞内 MAPK p38 及热休克蛋白的磷酸化水平，导致 cAMP 水平下降，并且引发 MAPK 活化，增加细胞内 MAPK 的磷酸化水平。Xiong 等[41]利用体内外试验模型，研究结果提示短链脂肪酸可作为一种信号分子通过 GPR41 调节脂肪细胞中瘦素的含量。吴瑨[42]研究表明，GPR41 的激活能够抵制丁酸引起的细胞活力降低、细胞凋亡，并能影响细胞周期分布。激活的 GPR41 参与细胞由 G1 期向 S 期转变过程，抑制细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 $p21^{WAF1/CIP1}$ 表达，而 $p21^{WAF1/CIP1}$ 是 HDAC 抑制剂重要的靶基因[43]。

4 小 结

综上所述，丁酸作为反刍动物乳成分合成的前体物，通过调节乳脂、乳蛋白合成相关基因的表达来调控乳成分的合成，进而影响乳品质。此外，丁酸作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂，通过改变组蛋白乙酰化状态来调控基因表达，抑制肿瘤基因、致癌基因和炎症基因的表达，在治疗癌症、炎症类疾病方面发挥着重要作用。同时，丁酸又是 G 蛋白偶联受体的激活剂，参与调控细胞增殖与分化、细胞凋亡和细胞周期阻滞等生物学功能。目前研究主要集中在丁酸对乳脂、乳蛋白合成的调控方面，而关于外源补充丁酸影响乳成分合成的调节作用及其机理以及丁酸作为组蛋白抑制剂参与基因表达调控的确切机制尚不完全清楚，有待于进一步探讨。

参考文献：

[1] STORRY J E,ROOK J A F.The effects of a diet low in hay and high in flaked maize on milk-fat secretion and on the concentrations of certain constituents in the blood plasma of the cow[J].British Journal of Nutrition,1965,19(1):101–109.
[2] MAXIN G,RULQUIN H,GLASSER F.Response of milk fat concentration and yield to nutrient supply in dairy cows[J].Animal,2011,5(8):1299–1310.
[3] JENKINS T C,MCGUIRE M A.Major advances in nutrition:impact on milk composition[J].Journal of Dairy Science,2006,89(4):1302–1310.
[4] CLAUS R,GÜNTHNR D,LETZGUß H.Effects of feeding fat-coated butyrate on mucosal morphology and function in the small intestine of the pig[J].Journal of Animal Physiology Animal Nutrition,2007,91(7/8):312–318.
[5] MILLER B G,NEWBY T J,STOKES C R,et al.The importance of dietary antigen in the cause of postweaning diarrhea in pigs[J].American Journal of Veterinary Research,1984,45(9):1730–1733.
[6] 李丹丹,冯国强,钮海华,等.丁酸钠对断奶仔猪生长性能及免疫功能的影响[J].动物营养学报,2012,24(2):307–313.
[7] ŚLUSARCZYK K,STRZETELSKI J A,FURGAŁ-DIERZUK I.The effect of sodium butyrate on calf growth and serum level of β-hydroxybutyric acid[J].Journal of Animal and Feed Science,2010,19(3):348–357.
[8] 赵会利,高艳霞,李建国,等.丁酸钠对断奶犊牛生长、血液生化指标及胃肠道发育的影响[J].畜牧兽医学报,2013,44(10):1600-1608.
[9] GUILLOTEAU P,ZABIELSKI R,DAVID J C,et al.Sodiun-butyrate as a growth promoter in milk replacer formula for young calves[J].Journal of Dairy Science,2009,92:1038–1049.
[10] YONEZAWA T,YONEKURA S,KOBAYASHI Y,et al.Effects of long-chain fatty acids on cytosolic triacylglycerol accumulation and lipid droplet formation in primary cultured bovine mammary epithelial cells[J].Journal of Dairy Science,2004,87(8):2527–2534.
[11] JACOBS A A A,DIJKSTRA J,LIESMAN J S,et al.Effects of short- and long-chain fatty acids on the expression of stearoyl-CoA desaturase and other lipogenic genes in bovine mammary epithelial cells[J].Animal,2013,7(9):1508–1516.
[12] BIONAZ M,LOOR J J.Gene networks driving bovine mammary protein synthesis during the lactation cycle[J].Bioinformatics and Biology Insights,2011,5:83–98.
[13] 孔庆洋.乙酸钠和丁酸钠对奶牛乳腺上皮细胞及腺泡乳脂合成相关基因表达的影响[D].硕士学位论文.哈尔滨:东北农业大学,2012.
[14] 齐利枝.乳脂前体物及其配比对奶牛乳腺上皮细胞内乳脂肪及乳蛋白合成的影响机理研究[D].博士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2013.
[15] SOARES M L,HARGUCHI S,TORRES-PADILLA M E,et al.Functional studies of signaling pathways in peri-implantation development of the mouse embryo by RNAi[J].BMC Developmental Biology,2005, 5:28.

[16] 塔娜.二、三维培养条件下,添加乙酸钠和 β-羟丁酸钠对奶牛乳腺上皮细胞乳脂肪合成的影响[D].硕士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2014.

[17] BAUMAN D E,MATHER I H,WALL R J,et al.Major advances associated with the biosynthesis of milk[J].Journal of Dairy Science,2006,89(4):1235–1243.

[18] MC CARTHY S,SMITH G H.Synthesis of milk fat from β-hydroxybutyrate and acetate by ruminant mammary tissue *in vitro*[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism,1972,260(2):185–196.

[19] 孙满吉,卢德勋,王丽芳,等.阴外动脉灌注乙酸钠对奶山羊乳腺营养物质摄取和利用的影响[J].动物营养学报,2009,21(6):865–871.

[20] BROWN A J,GOLDSWORTHY S,BARNES A A,et al.The orphan g protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids[J].The Journal of Biological Chemistry,2003,278(13):11312–11319.

[21] KADEGOWDA A,BIONAZ M,PIPEROVA L S,et al.Lipogenic gene expression in MAC-T cells is affected differently by fatty acids and enhanced by PPAR-gamma activation[C]//ADSA-PSA-ASAS-AMPA Joint Annual Meeting.[s.l.]: [s.n.],2008.

[22] 王新朋,闫素梅,齐利枝,等.β-羟丁酸浓度对奶牛乳腺上皮细胞内乳蛋白合成相关基因表达量的影响[J].动物营养学报,2014,26(12):3836–3842.

[23] 胡菡.中国荷斯坦奶牛乳腺上皮细胞体外培养体系的建立与应用[D].博士学位论文.兰州:甘肃农业大学,2010.

[24] YONEZAWA T,YONEKURA S,SANOSAKA M, et al.Octanoate stimulates cytosolic triacylglycerol accumulation and CD36 mRNA expression but inhibits acetyl coenzyme A carboxylase activity in primary cultured bovine mammary epithelial cells[J].The Journal of Dairy Research,2004,71(4):398–404.

[25] SOLIMAN M,KIMURA K,AHMED M,et al.Inverse regulation of leptin mRNA expression by short-and long-chain fatty acids in cultured bovine adipocytes[J].Domestic Animal Endocrinology,2007,33(4):400–409.

[26] DALY K,SHIRAZI-BEECHEY S P.Microarray analysis of butyrate regulated genes in colonic epithelial cells[J].DNA and Cell Biology,2006,25(1):49–62.

[27] CANDIDO E P M,REEVES R,DAVIE J R.Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells[J].CELL,1978,14(1):105–113.

[28] TSUBAKI J,CHOI W K,INGERMANN A R,et al.Effects of sodium butyrate on expression of members of the IGF-binding protein superfamily in human mammary epithelial cells[J].Journal of Endocrinology,2001,169(1):97–110.

[29] 谭玉梅,黄文渊,余聂芳.组蛋白去乙酰化酶抑制剂研究进展[J].药学学报,2009,44(10):1072–1083.

[30] SULIMAN B A,XU D K,WILLIAMS B R G.HDACi:molecular mechanisms and therapeutic implications in the innate immune system[J].Immunology and Cell Biology,2012,90(1):23–32.

[31] 董智.组蛋白去乙酰酶抑制剂:治疗免疫和炎症类疾病彰显潜力[N].中国医药报,2009-09-22(B05).
[32] CHEN I S,FALLER D V,SPANJAARD R A.Short-chain fatty acid inhibitors of histone deacetylases:promising anticancer therapeutics?[J].Current Cancer Drug Targets,2003,3(3):219−236.
[33] LUGER K,MÄDER A W,RICHMOND R K,et al.Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8Å resolution[J].Nature,1997,389(6648):251–260.
[34] WU S T,LI C J,HUANG W,et al.Alternative splicing regulated by butyrate in bovine epithelial cells[J].PLoS One,2012,7(6):e39182.
[35] HNILICOVÁ J,HOZEIFI S,DUŠKOVÁ E,et al.Histone deacetylase activity modulates alternative splicing[J].PLoS One,2011,6(2):e16727.
[36] FADDY H M,ROBINSON J A,LEE W J,et al.Peroxisome proliferator-activated receptor-α expression is regulated by estrogen receptor α and modulates the response of MCF-7 cells to sodium butyrate[J].The International Journal of Biochemistry & Cell Biology,2006,38(2):255–266.
[37] OCHOA-ZARZOSA A,VILLARREAL-FERNÁNDEZ E,CANO-CAMACHO H,et al.Sodium butyrate inhibits *Staphylococcus aureus* internalization in bovine mammary epithelial cells and induces the expression of antimicrobial peptide genes[J].Microbial Pathogenesis,2009,47(1):1–7.
[38] VAN DEUN K,PASMANS F,VAN IMMERSEEL F,et al.Butyrate protects *Caco*-2 cells from *Campylobacter jejuni* invasion and translocation[J].British Journal of Nutrition,2008,100(3):480–484.
[39] LI C J,LI RW,WANG Y H,et al.Pathway analysis identifies perturbation of genetic networks induced by butyrate in a bovine kidney epithelial cell line[J].Functional & Integrative Genomics,2007,7(3):193–205.
[40] YONEZAWA T ,HAGA S,KOBAYASHI Y,et al.Short-chain fatty acid signaling pathways in bovine mammary epithelial cells[J].Regulatory Peptides,2009,153(1/2/3):30–36.
[41] XIONG Y M,MIYAMOTO N,SHIBATA K,et al.Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41[J].Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America,2003,101(4):1045–1050.
[42] 吴瑨.GPR41 受体在组蛋白乙酰化过程中的作用及其功能研究[D].博士学位论文.上海:华东师范大学,2011.
[43] WU J,ZHOU Z L,HU Y H,et al.Butyrate-induced GPR41 activation inhibits histone acetylation and cell growth[J].Journal of Genetics and Genomics,2008,39(8):375–384.

Regulatory Functions and Mechanism of Butyrate on Gene Expressions in Mammary Glands

XING Yuanyuan LI Dabiao* TA Na LI Honglei

(*College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot* 010018, *China*)

Abstract: Butyrate, as one of the most important kinds of short chain fatty acids, plays some important physiological roles as a signal molecule and its receptor, for regulate lipid metabolism in the mammary gland, liver and fatty tissue. The mechanism of butyric acid is multifaceted and its involvement in the regulation of gene expression. Butyric acids not only regulate the expression of a particular gene, but also involved in the regulation of signaling pathways and gene networks. This paper reviewed the regulatory functions of butyrate in the mammary tissue and its mechanism as a precursor of milk fat, histonede acetylase (DHAC) inhibitors and the ligand of G-protein coupled receptors on gene expressions.

Key words: butyrate; milk fat precursors; histone deacetylase inhibitors; the ligand of G-protein coupled receptors; mechanism[1]

*Corresponding author, associate professor, E-mail: dkyldb@ imau.edu.cn （责任编辑　武海龙）